



L. PASTEUR

Федеральное бюджетное учреждение науки
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ
им. ПАСТЕРА»

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека

(ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера)

197101, Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14

Телефон (812) 233-20-92, (812) 644-63-17

Факс (812) 644-63-10

E-mail: pasteur@pasteurorg.ru

<http://pasteurorg.ru>

ОКПО 01967164, ОГРН 001037828006314

ИНН/КПП 7813047047/781301001

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной работе
ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ
эпидемиологии и микробиологии имени
Пастера»

к.м.н.

В.Г. Дедков

«14» февраля 2025 г.

Рег. № 204-25

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Власовой Виолетты Викторовны на тему «Особенности метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы диссертационного исследования

Более 85 миллионов человек заразились вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) с момента начала эпидемии, и не менее 40 миллионов скончались от связанных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) заболеваний. Эта статистика подчеркивает необходимость непрерывных исследований и разработки новых стратегий борьбы с инфекцией. Суть проблемы кроется в механизме действия ВИЧ. Вирус атакует ключевые клетки иммунной системы – CD4+ Т-лимфоциты, ответственные за координацию иммунного ответа. Постепенное разрушение этих клеток приводит к развитию СПИД, оставляя организм беззащитным перед различными инфекциями и опухолями. На сегодняшний день, высокоактивная антиретровирусная терапия (АРТ) является единственным эффективным методом контроля ВИЧ-инфекции, подавляя репликацию вируса, приводя к снижению вирусной нагрузки и восстановлению численности CD4+ Т-лимфоцитов. Это, в свою очередь, снижает риск развития СПИДа и связанных с ним заболеваний, значительно продлевая и улучшая качество жизни людей, живущих с ВИЧ. К концу 2022 года, 76% людей с ВИЧ получали АРТ, 71% из них достигли подавления вирусной нагрузки, что является критически важным для предотвращения передачи ВИЧ, что является значительным прогрессом, хотя и оставляет обширное пространство для улучшения показателей доступности и эффективности лечения. Однако одним из значимых вопросов изучения и лечения ВИЧ-инфекции остается развитие связанной с множеством потенциальных факторов иммунологической неэффективности АРТ, проявляющейся не восполнением количества CD4+ Т-лимфоцитов в организме.

Основополагающий механизм возобновления численности клеток в популяциях напрямую связан с явлением клеточной регенерации, которую при ВИЧ-инфекции обеспечивают CD4+ Т-лимфоциты памяти за счет низкого порога стимуляции и способности к стремительному увеличению. Функционирование регенеративного потенциала Т-лимфоцитов существенно определяется их метаболическими процессами: в

период митотического роста требуется оптимальная адаптация обменных реакций для синтеза энергии и макромолекул. Однако, несмотря на повышенную митотическую активность в этой субпопуляции у клеток, восстановление общего количества CD4⁺ Т-лимфоцитов не происходит, напротив, это часто приводит к гибели активно делящихся клеток. Известно, что в клетках лиц с иммунологической неэффективностью АРТ наблюдается значительное снижение экспрессии генов, отвечающих за нормальную работу митохондрий в делящихся CD4⁺ Т-лимфоцитах памяти по сравнению с пациентами, успешно реагирующими на терапию и здоровыми людьми, а также отмечается явное истощение этих клеток.

Таким образом, несомненно актуальной целью настоящего исследования является определение особенности метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных людей с различной эффективностью восстановления иммунитета в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию.

Научная новизна исследования

В ходе диссертационной работы Власовой В.В. впервые определены метаболические особенности клеток памяти CD4⁺, которые обеспечивают их первостепенное значение в восстановлении CD4⁺ Т-лимфоцитов. Впервые установлено, что при наличии ВИЧ-инфекции недостаточный уровень восстановления обусловлен метаболическими аномалиями в клетках памяти CD4⁺. Выявлен диссонанс между увеличением использования экзогенных и эндогенных источников энергии и слабой биологической активностью клеток памяти CD4⁺ у больных ВИЧ с иммунологической неэффективностью АРТ. Впервые установлено, что дисфункция метаболизма CD4⁺ Т-иммунных клеток памяти при иммунологической неэффективности АРТ ассоциирована с истощением пролиферирующих клеток.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Результаты исследования Власовой В.В. носят фундаментальный характер и позволяют расширить существующие представления о связи между метаболизмом CD4⁺ Т-лимфоцитов и их пролиферативным и регенераторным потенциалом. Показано, что метаболизм CD4⁺ Т-клеток памяти в организме ИН изменен: вопреки активному потреблению субстратов скорость гликолиза и окислительного фосфорилирования митохондрий в таких клетках существенно снижена. Выявленные метаболические нарушения развиваются на фоне истощения CD4⁺ Т-лимфоцитов памяти в организме ИН. Полученные данные расширяют представление о механизмах, препятствующих продуктивной пролиферации CD4⁺ Т-клеток памяти у ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков на терапию, а также обозначают необходимость дальнейшего исследования клеточного цикла и метаболизма данных клеток.

Практическая значимость исследования заключается в открывающейся возможности персонализированного подбора АРТ с учетом особенностей метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов. Представлены новые рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированных пациентов с дискордантным ответом на терапию. В частности, для своевременного выявления пациентов, склонных к формированию иммунологического неответа на лечение, рекомендуется оценивать функциональное состояние митохондрий CD4⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ. В случае выявления нарушений в работе данных органелл рекомендуется рассмотреть возможность назначения препаратов, стимулирующих функцию митохондрий.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в ходе исследования данные могут быть использованы в практической деятельности врачей иммунологов и специалистов по инфекционным заболеваниям для своевременного выявления пациентов, склонных к формированию иммунологического

неотвѣта на антиретровирусную терапию, и назначении препаратов, стимулирующих активность митохондрий при обнаружении нарушений в работе митохондрий CD4+ Т-лимфоцитов. Результаты диссертационного исследования Власовой В.В. могут быть использованы в научно-исследовательских разработках, связанных с изучением ошибок иммунитета при вторичных иммунодефицитах. Результаты исследования Власовой В.В. могут быть рекомендованы для использования в педагогическом процессе по дисциплинам «Иммунология», «Вирусология» и «Инфекционные болезни».

Степень научной обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, применением современных методов исследования, соблюдением правил использования соответствующих инструментов сбора данных и статистическим анализом данных. Дизайн исследования был основан на обширном обзоре литературных данных, гипотезы проверены с использованием различных статистических методов. Научные заключение, положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные на основании результатов диссертационного исследования, соответствуют поставленным целям и задачам, аргументированы и обоснованы.

Апробация результатов диссертационного исследования и полнота опубликования результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертации опубликованы в 11 печатных работах, в том числе 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и/или входящих в индексируемые библиографические базы данных Scopus или Web of Science.

Общая характеристика диссертации

Диссертация Власовой Виолетты Викторовны является научным трудом, в рамках которого достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Диссертация оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК РФ и ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 156 страницах, включает классические разделы, содержит 2 таблицы и 30 рисунков. Список литературы включает 423 источника, из которых - 27 отечественных и 396 зарубежных.

Работа состоит из последовательно выстроенных логических частей - введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, одной главы результатов собственных исследований и их обсуждения. В работе представлены заключение, выводы и практические рекомендации. Следует отметить нестандартный для оформления в традиционном стиле раздел «Резюме», а также подразделы в главах диссертации, посвященные перечислению работ, опубликованных по материалам, изложенным в соответствующих главах.

В разделе «Введение» обосновывается актуальность исследования, определяются цель и задачи, соответствующие тематике и направленности диссертационной работы.

Глава «Обзор литературы» освещает современные представления о механизмах формирования и восполнения иммунодефицита при ВИЧ-инфекции, метаболическом обеспечении пролиферации и особенностях метаболизма Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции.

Глава «Материалы и методы» изложена подробно. Высокий научно-методический уровень диссертационного исследования подтверждается использованием современных иммунологических методов и статистического анализа.

Глава, посвященная полученным результатам и их обсуждению, логично и последовательно описывает проведенные исследования, характеризуется критическим

подходом к оценке результатов исследований и глубиной анализа литературы. Приведенные рисунки структурируют и облегчают понимание полученных результатов.

Заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы работы хорошо аргументированы, закономерно вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Замечания к работе

Диссертационная работа выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне. Структура диссертации выстроена логично, содержит все необходимые разделы и характеризуется четкостью формулировок цели, задач и результатов исследования. Замечаний по существу диссертационного исследования Власовой Виолетты Викторовны нет. Хотелось бы, однако, заметить, что добавление раздела «Резюме» и подразделов в главах диссертации, посвященных перечислению работ, опубликованных по материалам, изложенным в соответствующих главах, не соответствует рекомендациям по оформлению результатов диссертационных исследований. Данный комментарий не снижает значимости полученных результатов и не влияет на общую положительную оценку диссертационного исследования.

В ходе проводимой экспертизы диссертационного исследования возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Как были рассчитаны объемы выборок, на основании исследования которых можно сделать статистически обоснованные выводы? Достаточны ли исследования на столь малых группах, чтобы с уверенностью говорить об особенностях метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц?

2. Чем, по мнению автора, обусловлены выявленные особенности метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц – воздействием внешних факторов, в том числе вируса, или генетическими особенностями обследованных?

3. Как Вы считаете, функциональное состояние митохондрий CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных следует определять до начала терапии, при первых признаках неэффективности лечения или в динамике на протяжении всей терапии? И почему?

4. При выявлении дисфункции митохондрий CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных лиц и назначении препаратов, стимулирующих функцию митохондрий, прием таких препаратов предполагается пожизненный, параллельно с АРТ, или каждый случай должен рассматриваться индивидуально?

Заключение

Диссертационная работа Власовой Виолетты Викторовны на тему «Особенности метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, выполненная под научным руководством д.б.н. доцента Сайдаковой Евгении Владимировны, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, решающей научную и практическую задачу, касающуюся анализа роли особенностей метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных людей с различной эффективностью восстановления иммунитета в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию, что имеет существенное значение для фундаментальной, практической и клинической иммунологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационное исследование представляет собой законченную научно-квалификационную работу и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, согласно п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с

изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 18 марта, 26 октября 2023 г., 25 января, 16 октября 2024 г., а ее автор, Власова Виолетта Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Отзыв о научно-практической значимости кандидатской диссертации Власовой Виолетты Викторовны заслушан, обсужден и одобрен на объединенном заседании лаборатории молекулярной иммунологии и лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 17 февраля 2025 г., протокол заседания № 1.

Заведующий лабораторией молекулярной иммунологии,
д.м.н., профессор, академик РАН


_____ А. А. Тотолян

Заведующий лабораторией иммунологии и
вирусологии ВИЧ-инфекции, к.б.н.


_____ Ю. В. Останкова

Дата: 17.02.2025 г.

Адрес: 197101, Санкт-Петербург, улица Мира, 14

Телефон: +7 (812) 233-20-92 Web-сайт <https://www.pasteurorg.ru/>

E-mail: pasteur@pasteurorg.ru

Подпись академика РАН д.м.н. профессора Тотоляна А. А. заверяю

Ученый секретарь


_____ Г.Ф. Трифонова

Подпись к.б.н. Останковой Ю.В. заверяю

Ученый секретарь


_____ Г.Ф. Трифонова



Отзыв ведущей организации – ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» – поступил «24» февраля 2025 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01



Ю.А. Журавлева

С отзывом ведущей организации ознакомлена «24» февраля 2025 года
Соискатель



В.В. Власова